中國醫藥學院研究年報
China Medical College
Annual Bulletin
Vol. 12 (1981)

臺灣產藥材之藥理學研究(V)

臺灣產西施花(*Rhododendron ellipticum* MAXIMOWICZ)葉之藥理學研究*

中國醫藥學院 中國藥學研究所 藥理學組[*1]

謝明村[*2] **陳介甫**[*3] **蔡宗統**[*4]

(民國70年4月30日受理)

第一章 緒 言

西施花*Rhododendron ellipticum* MAXIMOWICZ爲杜鵑花科(*Ericaceae*),杜鵑花屬(*Rhododendron*)植物,又名青紫木,英名Taiwan rhododendron,臺灣全境山地濶葉林內自生。臺灣民間以本植物之葉治療高血壓。據Plugge從同屬植物*Rhododendron poticum*中分離出andromedotoxin成分,爲具有生理活性,能抑制蛙及兎之呼吸,產生搐搦,及使心臟停止;又其有類似digitalis使蛙心停於收縮狀態之作用,及對運動神經終端有類似美洲箭毒之作用[(1)];對哺乳類動物具有呼吸抑制,心臟變慢及降低血壓,繼之心跳加快而血壓上升;又對蛙及兎之心臟肌肉有毒性作用,可引起嘔吐,骨骼肌鬆弛之作用[(2)]。又據Makino從*Rhododendron hymenthes*抽出rhodotoxin成分,其作用與andromedotoxin相似[(3)]。

臺灣產西施花於民間雖用爲治療高血壓已久,惟迄今並無可靠之實驗資料證實其效果。近年來國內心臟血管病患日增,高居十大死亡原因之首,且目前對於治療心臟血管疾病尚無理想之藥物,故開發新藥實爲刻不容緩之要務。

本研究除確定西施花葉之粗抽取液具降血壓作用外,並應用一些常用之實驗標本以探研其一般藥理性質及其降壓作用之機轉,俾對此民間藥提出客觀之評價。

---

*1 中華民國臺灣臺中市學士路91號
*2 本院中國藥學研究所所長藥理學科副教授
*3 國立陽明醫學院藥理學科生化學科教授
*4 本院生理學科講師,中國藥學研究所藥理學組研究生
* 本論文爲蔡宗統在本院中國藥學研究所,於指導教授謝明村所長及共同指導教授陳介甫教授指導之下,所完成之藥學碩士學位論文。本論文已列爲該所GICPS－029號檔案,並依規定與指導教授聯名發表。

第二章　西施花之植物形態

西施花（青紫木）*Rhododendron ellipticum* Maxim.（*Rhododendron leiopodum* Hayata ; *Rhododendron leptosanthum* Hayata），屬於杜鵑花科（*Ericaceae*）植物。灌木，枝細長質硬而光滑；多芽叢生，尖銳光滑，鱗片似毛極微。葉光滑，略爲革質，叢生於枝端，倒披針狀長橢圓形至長橢圓狀披針形，長6～12cm，寬2～4.5cm。葉先端尖銳或短尖形，基部漸狹形或楔形，全緣或微波緣，表面光澤，暗綠色，背面淡綠色至蒼白色，支脈網狀，葉柄長0.5～1.5cm、光滑。花2～3朵簇生枝端，側生，小花梗長2.5～3.5cm，光滑，花萼光滑，環狀5鋸齒，長2～4mm花冠粉紅色，漏斗形一鐘狀，經5～6cm，深裂爲5瓣，花瓣匙形至倒卵形、圓形。雄蕊10枚，花絲平伏，下半部被茸毛。子房圓筒形，光滑，長約10mm，具縱溝，花柱肥大，雌蕊與雄蕊等長，花柱光滑，柱頭頭狀。果爲蒴果。分布於琉球、福建。臺灣全島海拔160～2,600m的濶葉林內自生。

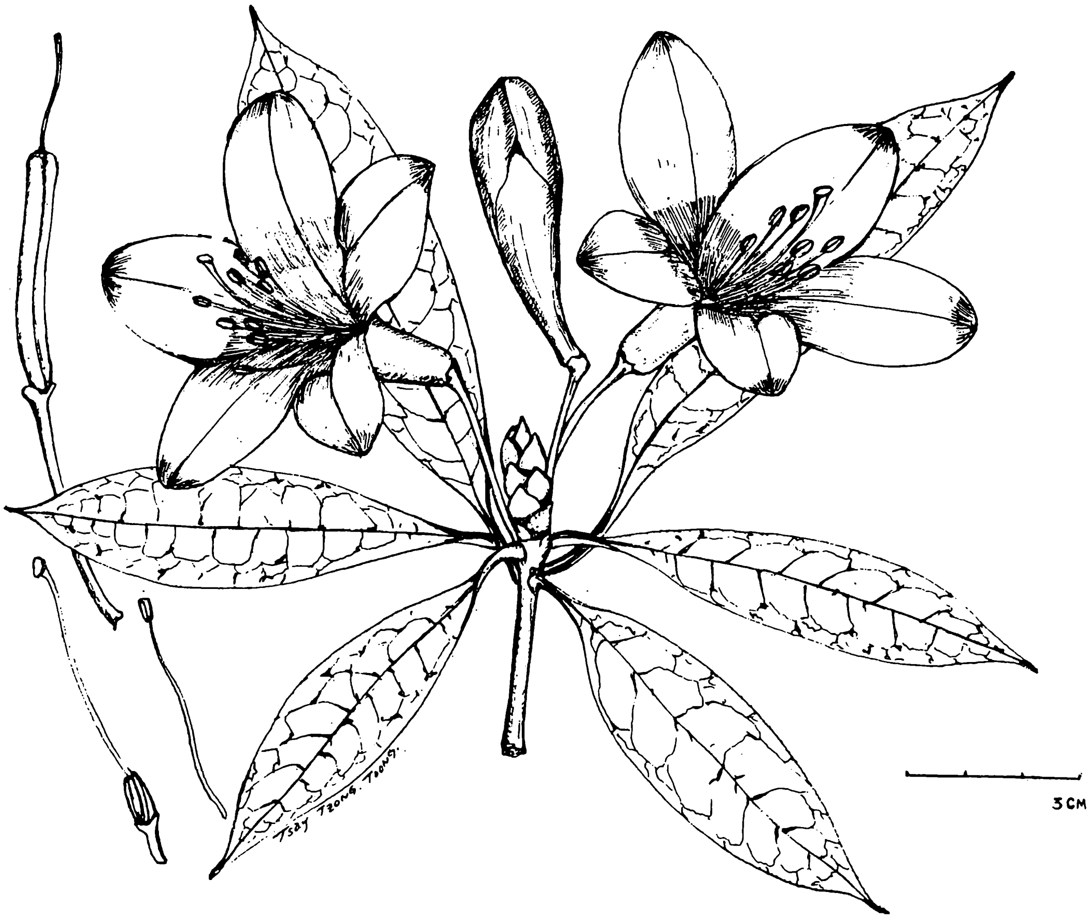

Fig 1. *Rododendron ellipticum* Maximowicz（西施花）之寫生圖

註：1.臺灣樹木誌，金平亮三，541,1936。
2 Flora of Taiwan Volume Four, 21, 1978.

第三章　西施花葉之藥理學研究

第一節　實驗材料及方法

㈠、乙醇提取液之製備

本實驗所用的西施花葉，係採自南投縣霧社之梅峯附近山巔。西施花葉陰乾後，磨成通過 2 mm 篩孔之粗粉，置於圓底玻璃瓶內，每次以約三倍體積之 96 %乙醇在減壓濃縮裝置(ROTAVAPOR-EL BÜCHI) 上於 40℃定溫下，不減壓抽提，經 4 小時後傾出浸出液，再加入新的乙醇連續抽提 5 次，收集浸出液過濾，於減壓濃縮裝置上，40℃定溫濃縮至乾呈墨綠色黏塊，1 g 生藥抽得 0.267 g（抽取率為 0.267 %）。連瓶置 5℃冰箱中保存備用，臨用時以匙取出置燒杯中以蒸餾水溶解，濾紙過濾即得淡紅褐色透明之溶液（並調配使每ml 相當於 1 g 乾燥生藥），以此醇抽取之水溶性部分，*Rododendron ellipticum* MAXIM. Alcohol extract water soluble layer（以下簡稱 REAE ）進行本研究之各項實驗，投與時以生理食塩水稀釋至適當濃度。（藥物之給藥劑量以生藥原來乾燥重量表示之）。另外REAE 分別與n-hexane, chloroform, ethylacetate 混合，於分液漏斗中振搖粹取，靜置分層後，取其水層液進行實驗。其三種溶液分別以 REAE after n-hexane extraction, REAE after chloroform extraction, REAE after ethylacetate extraction表示之。（註：本實驗所使用試藥除個別記明外，均購自Sigma公司，U.S.A.）

㈡、乙醇提取液之pH值、電解質含量及滲透壓之測定

pH值以酸鹼度測定儀 (pH/Temp Meter; Jenco Model 671)；鈉、鉀離子以火焰光度比色計 (Flame photometer; Radiometer Model FLM 3)；氯離子以氯滴定儀 (Chloride Titrator; Radiometer Model CMT 10)；滲透壓以滲透壓測定儀 (Vapor pressure osometer ; WESCOR Model 5100B)；鈣離子以火焰光度比色計 (PERKIN ELMER Flame photometer, COLEMAN 51-Ca) 測定之。

㈢、急性毒性試驗及中毒現象之觀察

本研究所使用動物於各實驗項目中記述之。本實驗使用體重 20～30 g 之雄性 ICR (Swiss Hauschka) 小白鼠，依 Litchfield and Wilcoxon 方法[4]，測定藥物由腹腔給予後 24 小時內，可使實驗動物一半死亡之劑量及其 95 %可信限，以作為以下各實驗用藥劑量之指標。

㈣、對小白鼠運動量之影響

運動量之測定是使用動物活動記錄器 (Columbus instrument Co. Animal activity monitor and behavior Processor "Opto-Varimax-2") 以體重 18～25 g 雄性ICR 小白鼠 6 隻，每次一隻在上午 9 時於小白鼠腹腔注射 REAE 0.8 g／kg(i.p.)，每 30 分鐘為一單位連續 3 小時測定其活動軌跡。對照組則以生理食塩水 i.p. 注射之。

㈤對麻醉大白鼠血壓之影響

爲觀察藥物對動物血壓、心跳之影響，使用體重230～250 g 之雄性大白鼠 (Sprague-Dawley)；以 Urethane(1.0 g/kg, i.p.) 麻醉後，於左右後肢股動脈及股靜脈分別插入聚乙烯管，以供記錄血壓及注射藥物。將壓力轉換器 (Pressure Transducer; Statham Model P23) 接至多用途記錄器 (Polygraph; Grass Model 7D) 記錄血壓，並以導線與搏動前置放大器(Tachograph Preamplifier; Grass Model 7 P4) 相連同時記錄心跳率，動物準備妥當後，先記錄一段正常之生理現象（動物反應穩定後）再給予不同劑量之REAE （注射量0.5ml／kg）。

(六)、對清醒大白鼠頸動脈壓之影響

體重230～250g之雄性大白鼠以乙醚 (Ethyl ether) 麻醉，自頸動脈置入聚乙烯插管，動脈插管之開口端，繞過頸部皮下，自頸之背部穿出，而與壓力轉換器(Statham P23 pressure transducer) 相連以多項生理功能記錄器(Polygraph; Grass Model 7D) 記錄血壓，傷口並以Lidocaine HCl (Ciba,Japan) 局部處理，以減少動物之痛苦。同時亦分離右頸靜脈置入靜脈插管供注射藥物用，而觀察 REAE 與各種自主神經藥物間之關係。動物被固定在透明通風壓克力籠內，俟其淸醒血壓穩定後方開始實驗與觀察。

(七)、對麻醉貓心臟血管系統之影響

體重2～4kg之貓，以 Urethane(1.0 g/kg, i.p.)麻醉，依Draper N 之方法[5]，置入氣管插管，以其側管與容積變化轉換器(Grass PT5 Volumetric transducer) 相連，以記錄呼吸。以聚乙烯管插入左股動脈，並與壓力轉換器 (Statham P23 pressure transducer) 相連，以記錄血壓；同時並將動脈血壓波信號，以導線與頻率前置放大器(Grass 7 P4 Tachograph preamplifer) 相連，以記錄心跳率。另以細絲線穿過右側瞬膜，並與拉力變化轉換器(Grass FT03 force displacement transducer) 相連，以記錄瞬膜之收縮力量。同時分離頸部右側迷走神經與交感神經混合幹進入上頸神經節之交感神經節前纖維，使用保護電極以電刺激器 (Grass Model S44 Stimulator) 刺激之。又另一聚乙烯管插入左股靜脈供注射藥物用。並同時記錄貓之心電圖 (Lead II)。動物準備妥當後，先記錄一段正常之呼吸、血壓、心跳率、及心電圖，並觀察刺激上頸神經節節前神經對瞬膜之反應。繼則分別使用作用於自主神經之致活劑 (Agonists)及拮抗劑 (Antagonists) 以不同次序靜脈注射 (i.v.) 以便判斷 REAE之作用與對各種自主神經作用之關係。

(八)、對大白鼠器官含水量及重量百分比之影響

體重200～300g之雄性大白鼠(Sprague-Dawley) 12隻，分別記錄體重，對照組6隻，於拉斷頸椎後摘出心臟、肝臟、脾臟、肺臟、腎臟並切取腹部約4 cm^2 之皮膚，稱重即爲濕重；後移置於110°C之烤箱中10小時，再稱取各器官之重量即爲乾重。另實驗組6隻，腹腔注射REAE 7.0 g/kg，於4小時後同法稱取各器官之濕重及乾重。

(九)、大白鼠血液及腹水中離子之影響

以大劑量之 REAE (7.0 g/kgi.p.) 給予大白鼠，在動物將死之前（約i.p. 後4～5小時）收集腹腔內之腹水 (Ascites)，並由體動脈 (Abdominal aorta) 抽取血液，血液中之血析率、紅血球、白血球、血紅素及血球平均體積以血液多項測定儀 (CoulterModel ZF Counter) 測定之，而

血液及腹水中離子之測定方法與乙醇提取液之電解質含量及滲透壓測定項同。

(十)、對大白鼠離體心房及主動脈條之影響

本實驗選用體重約 250g 之大白鼠，以棒擊昏，迅速取出心臟及主動脈條，主動脈條之實驗係依 Furchgott and Bhadrakom 法[6]，即將主動脈條約 1.5～2.0mm寬，25mm長，懸浸於含10ml 生理食塩水〔Modified Kreb-bicarbonate solution (pH 7.4) of the following Composition in millimolar: NaCl，119; KCl，4.6; $CaCl_2$、$2H_2O$，2.4; $MgSO_4$、$7H_2O$，1.1; KH_2PO_4，1.2; $NaHCO_3$，24.9; and Glucose，11.0〕之標本槽中。離體心房之實驗係依參考文獻七之法(7)，即將心房迅速由心臟分離後懸浸於含 10ml 生理食塩水〔Modified Kreb-bicarbonate Solution (pH 7.4) of the following Composition in millimolar: NaCl，119; KCl，4.6; $CaCl_2$、$2H_2O$，2.0; $MgCl_2$，0.5; NaH_2PO_4，0.96; $NaHCO_3$，24.9; and Glucose，11.0〕之標本槽中。於上兩種標本槽中通以 95％O_2 及 5％CO_2 之混合氣，以循環泵（Haake Model FEN）維持溫度於 37.5°C將標本以細絲線連接壓力轉換器（force-displacement transducer; Grass model FTO3），以記錄標本之收縮力量。（壓力轉換器先以砝碼調整使升降 1mm恰等於 0.5g 之拉力），同時將心房標本收縮之信號，以導線與頻率放大器（Grass 7P4 Tachograph preamplifer）相連；以記錄心跳率。裝置完成後須經 1 小時以上之時間俟標本適應後方可進行實驗。實驗時於標本槽中逐次加入各種不同濃度之已知致活劑(Agonist)，求出對照組之劑量反應關係曲線，然後洗滌換入新溶液先加入 REAE，再重覆操作求出新的劑量反應關係曲線與對照組相比較。

第二節　實驗結果

(一)、西施花葉之乙醇提取液（REAE）中各離子之濃度，pH值及滲透壓濃度（Osmolality）如表 1 所示。

Table 1. pH value and content of electrolyte of REAE

pH	Na^+(mEq/l)	K^+(mEq/l)	Cl^-(mEq/l)	Ca^{++}(mM)	Osmolality(mOs/kg)
3.40	1.00	41.00	38.00	7.40	388.00

(二)、急性毒性試驗及中毒症狀之觀察

小白鼠經腹腔給藥後使動物在 24 小時內一半死亡劑量（LD50）及其 95％可[illegible]示。

Table 2. LD50 and 95% confidence limit of REAE after different organic solvent extraction in mice

Treatment	Route	LD50 (95% confidence limit)
REAE	i.p.	1.52 g/kg (1.16-1.99)
REAE after n-hexane extraction	i.p.	1.65 g/kg (1.45-1.88)
REAE after chloroform	i.p.	1.87 g/kg (1.67-2.09)
REAE after ethylacetate extraction	i.p.	2.20 g/kg (1.63-2.97)

中毒症狀之觀察：小白鼠經腹腔給藥後其活動性減低，四肢屈蹲，呼吸變快，因劑量之增加呼吸更快至變慢變深而引起呼吸困難，剛注射時動物之腹部有短暫之攣縮現象。動物中毒死亡均因呼吸困難抽搐而死亡。

㈢、對小白鼠運動量之影響

REAE 0.8g/kg i.p. 給予小白鼠，其正常活動性均顯著降低，給藥後 30 分鐘內其活動已呈現顯著之抑制，其抑制作用隨時間之延長而增加，至 12 小時仍未恢復，動物給藥前後及未給藥物動物之活動軌跡如圖 2 所示：

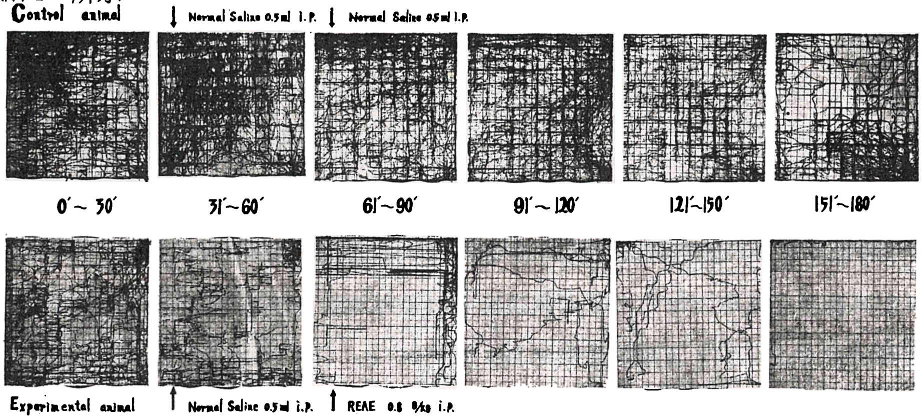

Fig. 2. The effects of REAE on the locomotor activity and patterns of movement in mice.

㈣、對麻醉大白鼠血壓之影響

單一劑量對大白鼠血壓的立即影響：REAE (0.06g/kg) 自股靜脈注入大白鼠體內，已可使血壓下降，劑量增加為 0.125g/kg 時，降壓百分比達 12～15％，經 10～20 分鐘始恢復；劑量增至 0.25g／kg 時，降壓百分比達 40～50％，持續時間達 40～70 分鐘；劑量為 0.5g／kg 時降壓百分比達 50～60％持續時間達 1～3 小時；劑量再增加至 1.0g／kg 時動物在給藥後血壓立即下降，呼吸呈現困難而死亡。其降血壓與劑量的關係如圖 3 所示。

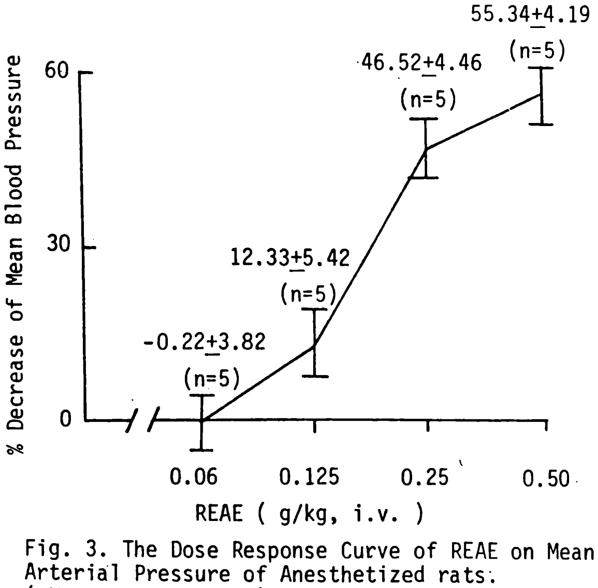

Fig. 3. The Dose Response Curve of REAE on Mean Arterial Pressure of Anesthetized rats.
(Mean ± S.E., n=5)

(五)、對清醒大白鼠頸動脈壓之影響

在 8 隻清醒實驗動物中，發現靜脈注射 REAE (0.25 g/kg)前後，對Norepinephrine所引起之反應並不相同。如表 3 所示在 REAE 處理前，Norepinephrine (2μg/g i.v.) 可使動脈之收縮壓顯著升高，而REAE 處理後 5 分鐘給予同劑量之Norepinephrine，雖然顯示收縮壓有增加，但無統計意義，REAE 給藥 15 分鐘後，Norepinephrine 所引起之作用與未給予 REAE 前相當，顯示 REAE 之作用時間於給藥後 15 分鐘，已不明顯。此結果表示，REAE 除本身具降血壓作用外，並能對抗部分交感神經素Norepinephrine之作用。

Table 3. Effect of REAE on the arterial blood pressure of conscious rats with different treatment

Treatment	Arterial pressure (Systolic pressure / Diastolic pressure)		
Control	183.75 ± 9.87 / 136.25 ± 11.43		
↓			
Normal saline 0.2 ml	183.75 ± 9.87 / 136.25 ± 11.43		
↓			
	Before	After	Difference
Norepinephrine 2 μg/kg	183.75 ± 9.87 / 136.25 ± 11.43	233.75 ± 13.60* / 138.75 ± 10.87	50.00 ± 3.19 / 2.50 ± 1.08
↓ 5 min.			
REAE, 0.25 g/kg	175.00 ± 5.40 / 132.50 ± 8.54	163.75 ± 5.54 / 111.25 ± 9.66	-11.25 ± 2.23 / -21.25 ± 5.75
↓ 5 min.			
Norepinephrine 2 μg/kg	158.75 ± 7.18 / 107.50 ± 8.54	190.00 ± 15.81 / 111.25 ± 9.66	31.25 ± 5.75 / 3.75 ± 1.62
↓ 15 min.			
Norepinephrine 2 μg/kg	172.50 ± 5.95 / 128.75 ± 6.25	230.00 ± 13.39* / 128.75 ± 6.58	57.50 ± 6.47 / 0

Data are shown as Mean ± S.E. in mmHg (n=8)

* $P<0.05$, as compared with the values before treatment by Student's t-test.

(六)、對麻醉貓心臟血管系統之影響

用 6 隻經 Urethane (1.0g/kg i.p.) 麻醉之貓，以比較靜脈給予 REAE 前後，三種交感神經素：Epinephrine, Norepinephrine 及 Isoproterenol 對心臟血管系統之影響，其結果如表 4 所示。其結果顯示，REAE 處理前後，不影響 Epinephrine 及Isoproterenol 之作用，但 Norepinephrine之作用則因 REAE 之處理而受顯著干擾。

Table 4. The effects of REAE on the heart rate (H. R.), arterial blood pressure (A. P.), Venous blood pressure (V. P.), and respiratory rate (Resp.) of anesthetized (Urethane, 1.0 g/kg, i.p.) cats

	H. R.(Times/min)		A. P.(mmHg)**		V. P.(mmHg)		Resp.(Times/min)	
	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After
1. N. S.(2 ml)	154 ± 11.0	154 ± 10.4	156 ± 10.1 / 73 ± 8.9	156 ± 10.3 / 73 ± 9.1	19 ± 3.3	19 ± 4.1	18 ± 3.5	18 ± 4.3
↓ 5 min.								
2. Epi.(2 μg/kg)	154 ± 10.4	154 ± 10.8	157 ± 10.1 / 74 ± 9.0	135 ± 5.8 / 54 ± 5.6	19 ± 3.3	27 ± 4.0	18 ± 3.5	20 ± 3.5
↓ 6 min.								
3. Nore.(2 μg/kg)	149 ± 9.3	131 ± 29.3	152 ± 7.3 / 73 ± 6.7	193 ± 11.7* / 107 ± 8.8*	18 ± 3.0	29 ± 3.5	17 ± 3.5	15 ± 3.8
↓ 6 min.								
4. Isop.(2 μg/kg)	149 ± 11.9	158 ± 13.3	155 ± 10.4 / 71 ± 7.0	100 ± 8.7* / 37 ± 3.3*	19 ± 3.4	19 ± 4.9	19 ± 3.5	20 ± 4.1
↓ 10 min.								
5. REAE(0.18 g/kg)	144 ± 12.9	45 ± 9.6*	150 ± 5.8 / 70 ± 7.6	72 ± 4.4* / 24 ± 1.9*	19 ± 3.2	11 ± 2.0	18 ± 3.8	18 ± 1.7
↓ 5 min.								
6. Epi.(2 μg/kg)	127 ± 20.0	87 ± 17.6	140 ± 7.6 / 58 ± 8.8	153 ± 1.9 / 63 ± 15.9	16 ± 1.7	22 ± 3.4	19 ± 2.9	17 ± 2.8
↓ 6 min.								
7. Nore.(2 μg/kg)	115 ± 13.1	79 ± 20.7	137 ± 8.8 / 58 ± 8.8	135 ± 23.6# / 62 ± 21.9	15 ± 1.2	25 ± 3.6*	19 ± 2.7	19 ± 2.7
↓ 6 min.								
8. Isop.(2 μg/kg)	126 ± 20.8	136 ± 17.4	135 ± 7.6 / 56 ± 7.3	97 ± 4.4* / 38 ± 1.7	14 ± 1.2	15 ± 2.0	19 ± 2.6	19 ± 2.6

* $P < 0.05$, as compared with "Before" data.
# $P < 0.05$, as compared with the data of "After" in treatment 3.
** Arterial blood pressures were expressed as "Systolic pressure / Diastolic pressure".
Data are shown as Mean ± S.E. (n=6).
N.S.: Normal saline; Epi.: Epinephrine; Nore.: Norepinephrine; Isop.: Isoproterenol.

(七)、對大白鼠器官含水量及重量百分比之影響

REAE 對所測定五種器官（心、肝、脾、肺、腎）之重量與含水量，及皮膚含水量中，僅對肝、肺與皮膚含水量之增加具統計意義。（表 5）

Table 5. The effects of REAE on the weight and water content of organs in rats

Organs	Control	REAE 7.0 g/kg, i.p.
Heart	0.325 ± 0.004	0.345 ± 0.010
	(76.58 ± 0.21)	(77.55 ± 0.56)
Liver	3.390 ± 0.083	3.318 ± 0.080
	(69.96 ± 0.62)	(72.60 ± 0.724)*
Spleen	0.206 ± 0.007	0.188 ± 0.003
	(77.17 ± 0.22)	(76.09 ± 0.85)
Lungs	0.572 ± 0.014	0.548 ± 0.010
	(72.24 ± 0.69)	(75.49 ± 0.81)*
Kidneys	0.661 ± 0.040	0.695 ± 0.019
	(76.10 ± 0.30)	(76.91 ± 0.68)
Skin	(56.26 ± 0.89)	(61.16 ± 1.62)*

Data are shown as organ weight and water content (in parentheses) in Mean ± S.E. (n=6).

Organ weight was derived by:
(wet weight of organ/body weight)x100%

Water content was derived by:

$$\frac{\text{wet weight of organ - dry weight of organ}}{\text{wet weight of organ}} \times 100\%$$

* $P<0.05$, as compared with Control by Student's t-test.

Body weight of animals: Control: 276.8 ± 7.8 gm
REAE, i.p.: 272.4 ± 9.8 gm

Table 6. Effects of REAE on the values of hematocrit, etc. in rats

	Control	REAE 7.0 g/kg, i.p.
nematocrit (%)	41.38 ± 0.7	67.70 ± ?.57*
RBC (10^{12}/l.)	6.95 ± 0.2	12.21 ± 0.47*
WBC (10^{9}/l.)	7.84 ± 0.3	19.57 ± 0.14*
Hemoglobin (g/100 ml)	11.90 ± 0.06	20.53 ± 0.63*
Mean cell volume(μm^3)	53.1 ± 1.58	52.5 ± 1.69

* $P<0.05$, as compared with Control by Student's t-test. (n=8)

Data are shown as Mean ± S.E.

(八)、對大白鼠血液之影響

以大劑量之REAE (7.0g/kg i.p.)給予大白鼠，引起實驗動物血析率、紅血球、白血球及血紅素增加之現象，但血球平均體積並無變化。（表 6 ）

(九)、對大白鼠血液及腹水中離子之影響

如表 7 所示，以大劑量REAE (7.0g/kg i.p.) 給予大白鼠，經 4 小時後，於腹腔可收集約 2～3 ml 之黃白色腹水；其血漿中之滲透壓及鉀、氯離子均呈現顯著之增加。

Table 7. Effect of REAE on the osmolality, concentrations of electrolytes of plasma and ascites in rats

	Control	REAE 7.0 g/kg, i.p.
Plasma:		
mOsmol/kg: Osmolality	277 ± 0.71	304.84 ± 9.63*
mEq/l.:		
Na^+	138.25 ± 0.48	142.33 ± 1.61
K^+	3.75 ± 0.26	9.30 ± 0.80*
Cl^-	103.93 ± 0.96	113.90 ± 3.29*
Ascites:**		
mOsmol/kg: Osmolality	-	273.08 ± 3.04
mEq/l.		
Na^+	-	130.50 ± 2.52
K^+	-	11.89 ± 1.68
Cl^-	-	98.57 ± 2.39

* $P < 0.05$, as compared with Control by Student's t-test.
Data are shown as Mean ± S.E. (n=8)

** The volume of ascites obtained from REAE treated animals was about 2-3 ml.

Body weight of animals: Control: 276.8 ± 11.2 gm.
REAE: 272.4 ± 9.8 gm.

(十)、對大白鼠離體主動脈條之影響

在大白鼠離體主動脈條標本中發現其收縮力因REAE（$1\times10^{-3}\sim1\times10^{-2}$ g／ml）之存在先上升，約於REAE 加入至標本槽後3分鐘達最高峯，而後收縮力逐漸恢復，至10分鐘恢復原狀，圖4顯示 REAE 對主動脈條作用最高峯時之劑量與反應關係曲線。當 REAE 加入標本槽後10分鐘，再連續加入不同濃度之Norepinephrine，以觀察Norepinephrine對主動脈條之作用，是否因REAE之存在而改變。不同濃度之 Norepinephrine對主動脈條收縮力之影響如圖5所示，低濃度之REAE（1×10^{-3} g／ml）對Norepinephrine之劑量反應關係曲線並無影響，但REAE 之濃度升高時（3×10^{-3} g／ml）則顯著使 Norepinephrine之劑量反應關係曲線斜率變小，而無法因增加Norepinephrine 之濃度而達到主動脈條原能達到之最高收縮情況。

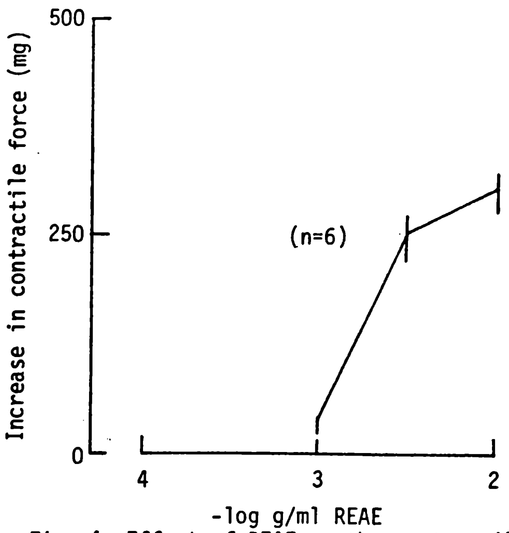

Fig. 4. Effect of REAE on the contractile force of isolated rat aortic strips. Vertical lines indicated ± S.E.M.

圖5a,5b,5c，分別為REAE 經n-hexane，chloroform或 ethylacetate粹取後，對Norepinephrine劑量反應關係曲線之影響。由圖中可見REAE 經 n-hexane 或chloroform 粹取後，對抗Norepinephrine 之作用加強，而REAE 經 ethylacetate 粹取後，對抗作用減弱。

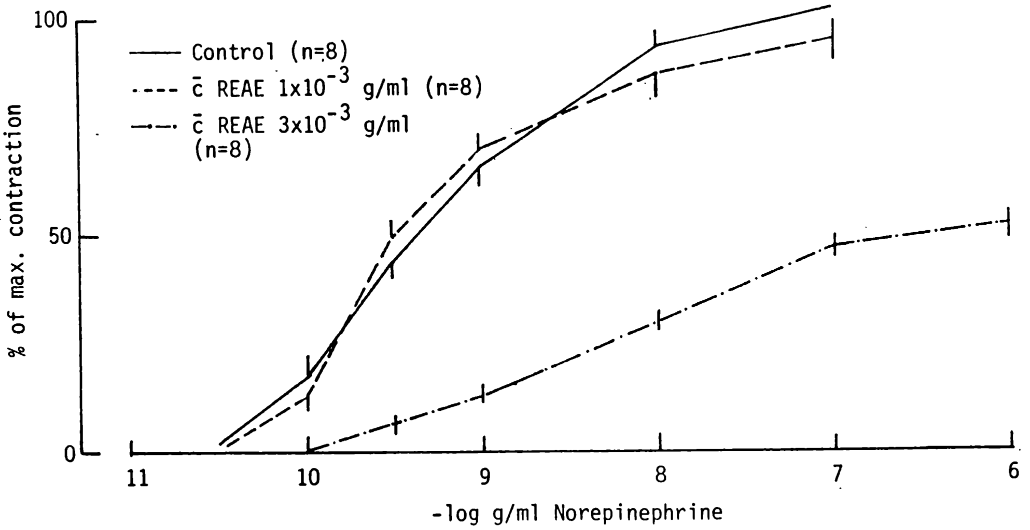

Fig. 5. Effect of REAE on the cumulative dose-response curve of Norepinephrine in rat isolated aortic strip preparations. Vertical lines indicated ± S.E.M.

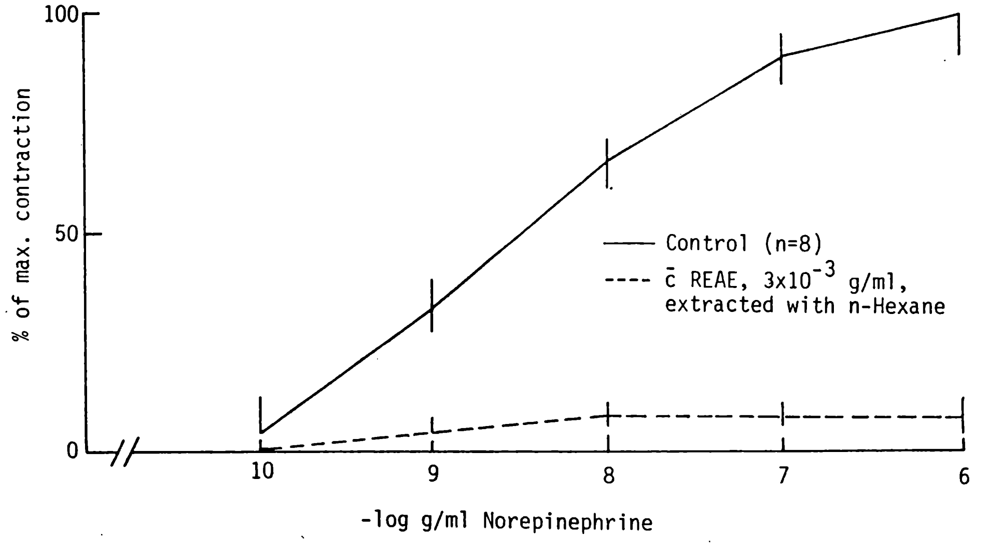

Fig. 5a. Antagonistic effect of "REAE extracted with n-Hexane" on Norepinephrine induced increase of contraction in isolated rat aortic strip preparations. Vertical lines indicated ± S.E.M.

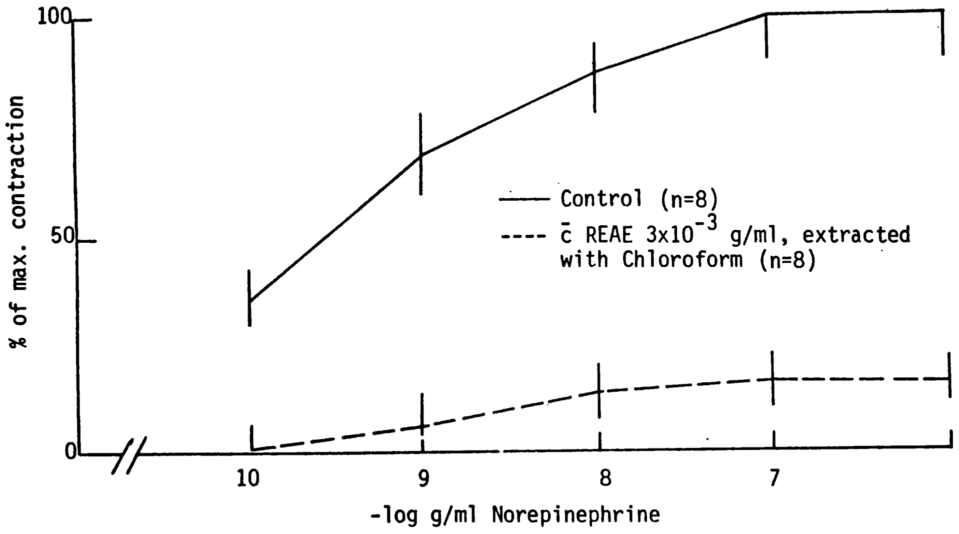

Fig. 5b. Antagonistic effect of "REAE extracted with Chloroform" on Norepinephrine induced increase of contraction in isolated rat aortic strip preparations. Vertical lines indicated ± S.E.M.

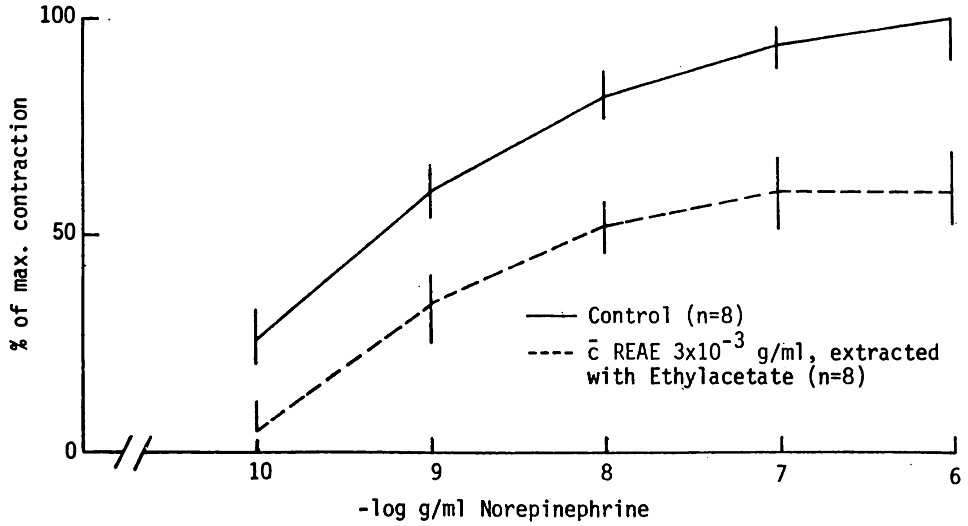

Fig 5c. Antagonistic effect of "REAE extracted with Ethylacetate" on Norepinephrine induced increase of contraction in isolated rat aortic strip preparations. Vertical lines indicated ± S.E.M.

(十)、對大白鼠離體心房之影響

大白鼠離體心房之收縮大小(Inotropic effect) 及收縮頻率(Chronotropic effect) 因 REAE 之存在而有顯著改變。由圖 6 顯示，REAE 隨劑量之加大而使心房收縮力呈正比加大，而由於 phentolamine (1×10^{-7} g／ml) 之存在而使 REAE 幾乎不再引起心房收縮力加大。圖 6a，6b，6c，分別為 REAE 經 n-hexane， chloroform ， 或 ethylacetate 粹取後對心房收縮力之影響，由圖中顯示 REAE 經 n-hexane 或 chloroform 粹取後其加強心肌收縮之作用增加，而經 ethylacetate 粹取後作用減弱。圖 7 顯示心房之收縮頻率在所使用 REAE 之劑量 ($3 \times 10^{-4} \sim 1 \times 10^{-2}$ g／ml) 下，於低劑量先使心房收縮頻率加快，隨之因劑量加大而變慢，由於 phentolamine 之存在，而使 REAE 僅呈現使心房收縮變慢之現象。圖 7a，7b，7c，分別為 REAE 經 n-hexane， chloroform ， 或 ethylacetate 粹取後對心跳率之影響。與圖 7 比較，可見 REAE 經 n-hexane 或 chloroform 粹取後其使心跳加快最高峯之濃度顯著減少，即使劑量反應關係曲線向左移動。另外，REAE 經 ethylacetate 粹取後，對心跳率之影響顯著減少。

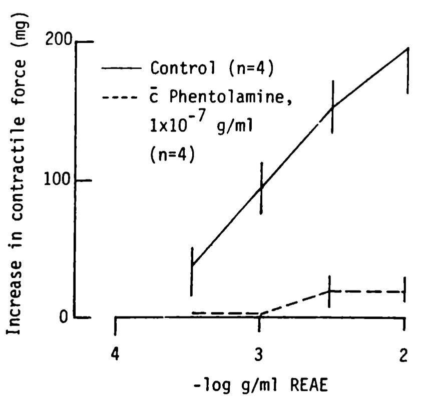

Fig. 6. Phentolamine abolished the positive inotropic effect of REAE in the rat isolated auricle preparations. Vertical lines indicated ± S.E.M.

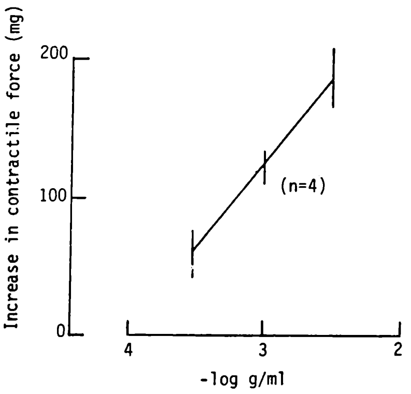

Fig.6a. Positive inotropic effect of "REAE extracted with n-Hexane" in rat isolated auricle preparations. Vertical lines indicated ± S.E.M.

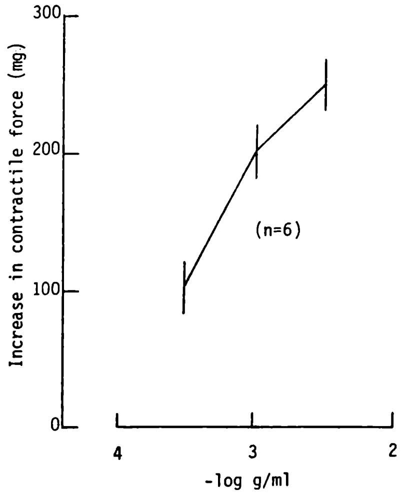

Fig. 6b. Positive inotropic effect of "REAE extracted with Chloroform" in rat isolated auricle preparations. Vertical lines indicated ± S.E.M.

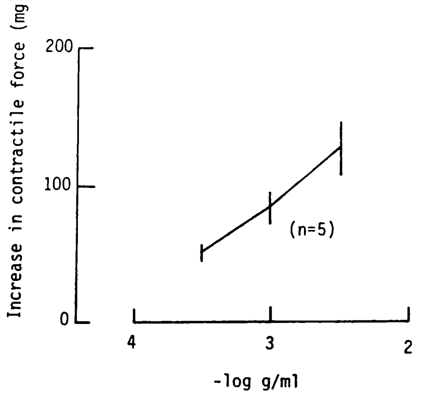

Fig. 6c. Positive inotropic effect of "REAE extracted with Ethylacetate" in rat isolated auricle preparations.

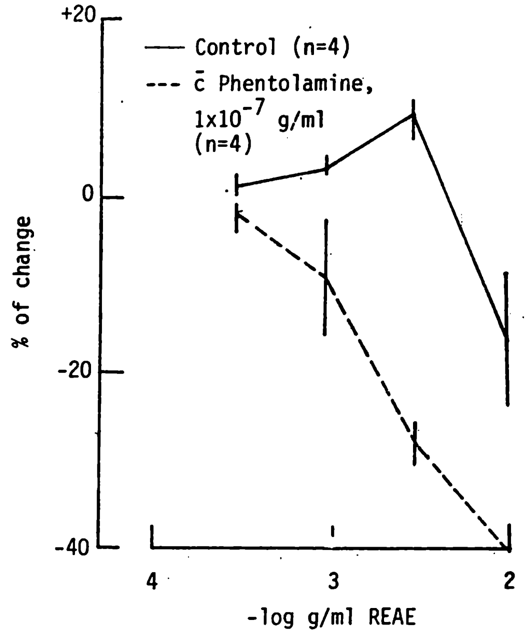

Fig. 7. Phentolamine potentiated the negative chronotropic effect of REAE. Vertical lines indicated ± S.E.M.

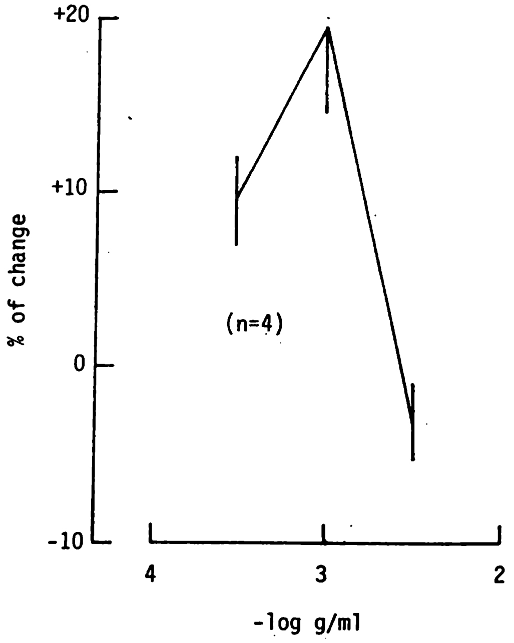

Fig. 7a. Effect of "REAE extracted with n-Hexane" on chronotropic phenomenon in rat isolated auricle preparations. Vertical lines indicated ± S.E.M.

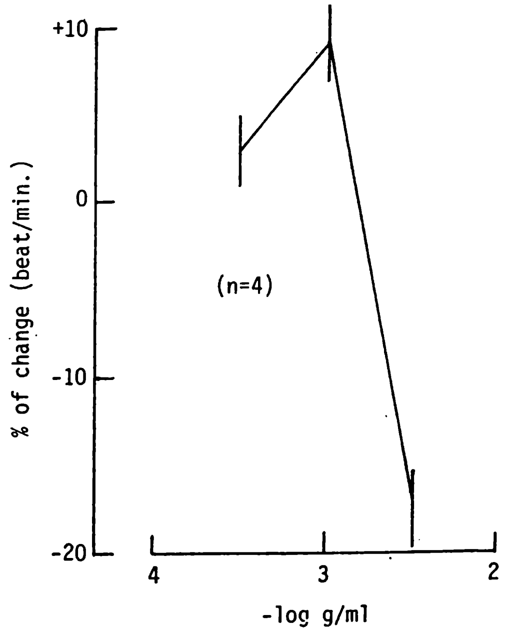

Fig. 7b. Effects of "REAE extracted with Chloroform" on the chronotropic phenomenon in rat isolated auricle preparations. Vertical lines indicated _ S.E.M.

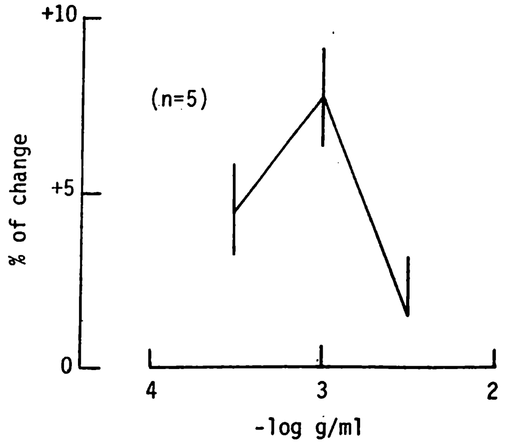

Fig. 7c. Effect of "REAE extracted with Ethylacetate" on chronotropic phenomenon in rat isolated auricle preparations. Vertical lines indicated ± S.E.M.

第四章 討 論

REAE 對小白鼠腹腔注射之一半致死量爲1.52g／kg（1.16～1.99），對麻醉大白鼠靜脈注射0.5g／kg以下之劑量，可顯著的降低血壓，故可知，西施花葉爲一具有相當毒性之降血壓民間藥。對大白鼠當大劑量（7.0g／kg）腹腔給予時，可見實驗動物有皮膚含水量，血析率增加之現象。已知血管內外間體液之分佈係由毛細血管內壓力，毛細血管壁之滲透壓及血液內蛋白質濃度三者控制（8，9）由於 REAE 之滲透壓爲 388mOs／kg，此爲一高滲透壓溶液，故實驗動物血析率之增加與注射大量之此一高滲透壓溶液至腹腔有關（大白鼠體重 270g 之注射量約 1.5ml）。但由於皮膚、肺、肝之含水量均增加，可知腹腔中含高滲透壓溶液並非主要原因，因僅此因素存在時，各組織間之細胞外液亦應相對轉移至循環系統而呈含水量下降之現象，故REAE 中可能含有使毛細血管管壁通透性加大之物質而使血液系統內水分轉移至腹腔、肺、皮膚而形成水腫，並導致血析率增加。

由於在較低劑量 REAE 靜脈注射至實驗動物（清醒大白鼠、麻醉大白鼠及貓）後立刻出現降血壓作用，故大劑量之 REAE 使毛細血管通透性加大之作用，與低劑量即可引起之降血壓作用二者間之關係如何爲一值得再加以探討之問題

若增強毛細血管管壁通透性，與降血壓作用爲分別由二種化學物質所引起者，則何者爲引致REAE在小白鼠一半致死劑量時之毒性物質；若爲同一物質，則降血壓作用與使毛細血管管壁通透性加大之作用，兩者又有何相關性

在不同整體標本中，除發現 REAE 對血壓有下降作用外，對 Norepinephrine之升壓作用亦有對抗作用，Norepinephrine 爲已知之交感神經alpha 一接受器之致活劑(Agonist)，故判斷 REAE 可能爲交感神經 alpha一接受器之對抗劑（Antagonist）。至於 Epinephrine 爲對於交感神經之 alpha 及 beta 一接受器均有刺激作用，故若 REAE 中含有對交感神經 alpha一接受器具選擇性阻斷作用，則因 Epinephrine 猶能分別刺激心臟及周邊血管之交感神經 beta 一接受器，故REAE 對 Epinephrine 與 Isoproterenol（主作用於交感神經之 beta 一接受器）之作用不顯著並不足爲奇。

在大白鼠之離體主動脈標本，可見REAE 對其收縮力有先加強後抑制之作用，此標本上主要分布之交感神經接受器爲 alpha-type，故 REAE 可能影響交感神經之alpha一接受器。在圖 5，可見 Norepinephrine之劑量反應關係曲線因 REAE 之存在而有斜率顯著降低之現象，而 REAE 若爲交感神經alpha一接受器之競爭性對抗劑，則此曲線應爲向右側平行移動，所以由 REAE 對Norepinephrine 之劑量反應關係曲線之影響而言，REAE 中可能(1)含有交感神經alpha一接受器之非競爭性對抗劑。(2)含有交感神經alpha一接受器之競爭性對抗劑。然因 REAE 中尙含有其他具藥理作用之物質，而呈現目前之情況

心房主要分佈著交感神經之 beta 一接受器[10][11]但，Govier [12]及Benfey [13]認爲心房上亦有 alpha一接受器之存在，Benfey 與 Rabinowitz 等人[14][15]認爲心房上之交感神經alpha一接受器爲影響心房收縮力量之大小。在本實驗中之整體動物標本已發現 REAE 對交感神經之alpha一接受器有干擾作用，由於整體標本之結果常參與其他反射作用，所以本實驗另用離體標本以測定 REAE 產生作用之可能機轉。在圖 6 中可知 REAE 對心肌所發出的早期收縮力加強作用可因Phentolamine 之存在而幾乎消失。另外低劑量 REAE 所引起心肌收縮頻率加快現象（Positive Chronotropic ef-

fect)亦因 Phentolamine 之存在而翻轉爲變慢 (Negative Chronotropic effect)。此結果爲REAE 中含有作用於交感神經alpha— 接受器的一項證據。

REAE 對抗Norepinephrine在主動脈條之作用：REAE 經不同溶媒提取後，發現經Chloroform 或 n-hexane粹取後，其對抗Norepinephrine 之作用加強，而經ethylacetate 處理後，其對抗 Norepinephrine之作用減弱。

對心房之收縮力加強作用則發現chloroform及 n-hexane之處理使得引起心房收縮加強之作用大爲增加，這種現象可能是因爲REAE 中另含有對抗心房收縮力加強作用之物質，而此物質之水溶性較低，可被較非極性之溶媒所粹取，此種在離體器官之作用與在小白鼠之實驗相當，因REAE 經不同溶媒粹取後其毒性均相對降低，所以REAE 中所含作用於交感神經之物質與具毒性之物質並非同一物質。

第五章 結 論

西施花（*Rhododendron ellipticum* Maximowicz）爲杜鵑花科（*Ericaceae*），杜鵑花屬（*Rhododendron*）植物。本研究就西施花葉之乙醇提取液及再經不同溶媒粹取過之提取液，進行藥理作用研究，獲得結果爲：

1. 乙醇提取液中各離子之濃度爲：Ca^{++}，7.4mM；Cl^-，38mEq／l；K^+，41mEq／l；Na^+，1mEq／l；而Osmolality 爲 388mOs／kg，pH爲 3.4。

2. 乙醇提取液腹腔注射於小白鼠 ICR(Swiss Hauschka) 之一半致死劑量及 95％可信限爲 1.52 g／kg（1.16～1.99g／kg），經n-hexane 粹取過之提取液爲 1.65g／kg）(1.45～1.88 g/kg），經Chloroform 粹取過之提取液爲 1.87g／kg（1.67～2.09g／kg），經ethylacetate粹取過之提取液爲2.20 g／kg（1.63～2.97g／kg）。

3. 乙醇提取液靜脈注射於痲醉(Urethane 1.0g/kg, i.p.) 及清醒大白鼠(Sprague-Dawley)均因劑量之加大（6×10^{-2}～5×10^{-1}g／kg）而使動脈血壓相對下降。而乙醇提取液腹腔注射時其降壓效果較差且作用較慢；並發現有大量腹水（Ascites）存在，劑量越大則越明顯。

4. 乙醇提取液對痲醉貓 (Urethane 1.0g/kg) 引起動脈及靜脈血壓下降、心跳變慢、心電圖（Lead II）之幅度加大及呼吸抑制。

5. 不同濃度 Norepinephrine使大白鼠離體主動脈條收縮之劑量反應關係曲線，因不同提取液之存在（3×10^{-3} g／ml）而使斜率變小，其Maximal effect亦下降。不同提取液依對抗 Norepinephrine之強度依次爲經 n-hexane或 chloroform 粹取過之提取液，經 ethylacetate粹取過之提取液。

6. 在離體心房則發現不同提取液（1×10^{-3}～1×10^{-2} g／ml）可使收縮力隨濃度之增高而加大，其作用強度依次爲經chloroform 粹取之提取液，經 n-hexane 粹取之提取液，乙醇提取液，經 ethylacetate粹取之提取液；但對心跳速率則在低濃度時加快，在高濃度則變慢。Phentolamine可拮抗乙醇提取液使心肌收縮力加強之現象，並使對心跳率之抑制作用更爲顯著。

以上結果顯示，西施花葉之降血壓作用與副交感神經及組織胺之作用無關，可能係非競爭性的干擾交感神經之作用。而乙醇提取液之毒性成分較易溶於 ethylacetate，並另含有較易溶於極性溶媒之其他物質，此物質可減緩對交感神經 alpha一接受器之阻斷作用。

謝　辭

本論文之完成，承蒙指導教授中國醫藥學院中國藥學研究所謝明村所長及共同指導教授國立陽明醫學院藥理學科陳介甫主任殷切指導，永誌不忘。

本論文之實驗工作在國立陽明醫學院藥理學科及榮民總醫院醫學研究部完成。實驗期間承前述機構師長盡心指導及慶齡醫學基金會贊助，特此誌謝。

更要感謝那　琦博士、許喬木博士、甘偉松教授、魏吉恒教授之鼓勵、陳忠川副教授、謝文全副教授、邱年永技正、張永勳講師、高木村先生、鄭志中同學的協助採集與鑑定，莊清堯博士指導抽提，陳福權藥師、陳世明藥師、于　秀藥師、鄭御琴藥師、鄭季園醫檢師、華梅芳小姐之熱心協助。

本研究之完成，承本院郭榮趙院長，醫學系鄭尚武主任，及國立陽明醫學院韓　偉院長鼎力支持，謹此誌謝。

参考文獻

1. Plugge, P. C. : Arch. ges. Physiol., 40: 480, 1887, (From J. Pharmacol. exp. Ther. 110: 415, 1954.)
2. Hardikar, S. W. : J. Pharmacol. exp. Ther., 20: 17, 1922. (From J. Pharmacol. exp. Ther. 110: 415, 1954.)
3. Makino, M. : Okayama-Igakkai-Zasshi, 39: 2099, 1927. (From Chem. Abstracts, 23: 1691, 1929.)
4. Litchield, J. T. and Wilcoxon, F. : A simplified of evaluating dose effect experiments. J. Pharmacol. exp. Ther. 96: 99, 1949.
5. Draper, N. and Smith, H. : Applied Regression Analysis, John Wiley and Sons, New York, 1966.
6. Furchgott, R. F. and Bhadrakom, S. : Relations of strips of rabbit aorta to epinephrine, isopropylarternol, sodium nitrite and other drugs. J. Pharmacol. exp. Ther. 108: 129, 1953.
7. Staff of the Department of Pharmacology, University of Edinburgh, Pharmacological Experiments in Isolated Preparations, 2nd ed., E. and S. Livingstone, Edinburgh and London, 1970.
8. Gaar, K. A., Taylor, A. E., Owens, L. J. and Guyton, A. C. : Effect of capillary pressure and plasma protein on development of pulmonary edema. Am. J. Physiol. 213: 79, 1967.
9. Marks, J. and Shuster, S. : Disorders of capillary permeability. Br. J. Dermatol. 88: 619, 1973.
10. Nickerson, M. and Chan, G. : Blockade of responses of isolated myocardium to epinephrine. J. Pharmacol. exp. Ther. 133: 190, 1961.
11. Moran, N. C. and Perkins, M. E. : An evaluation of adrenergic blockade of the mammalian heart. J. Pharmacol. exp. Ther. 133: 192, 1961.
12. Govier, W. C., Mosal, N. C., Whittington, P. and Broom, A. H. : Myocardial alpha and beta adrenergic receptors as demonstrated by atrial functional refractory period changes. J. Pharmacol. exp. Ther. 154: 255, 1966.
13. Benfey, B. G. and Varma, D. R. : Interactions of sympathomimetic drugs, propranolol and phentolamine, on atrial refractory period and Contractility. Br. J. Pharmacol. Chemother. 30: 603, 1967.
14. Benfey, B. G. : Characterization of alpha-adrenoceptors in the myocardium. Br. J. Pharmacol. 48: 132, 1973.
15. Rabinowitz, B., Chuck, L., Kligerman, M. and Parmley, W. W. : Positive inotropic effects of methoxamine : evidence for alpha-adrenergic receptors in ventricular myocardium. Am. J. Physiol. 229: 582, 1975.

Summary

Pharmacological Studies of Folia *Rhododendron ellipticum* MAXIMOWICZ

by

Ming-Tsuen Hsieh*1 Chieh-Fu Chen*2 Tzong-Toong Tsay*3

Graduate Institute of Chinese Pharmaceutical Sciences

China Medical College*

The pharmacological effects of different crude extracts of *Rhododendron ellipticum* Maximowicz were studied *in vivo* and *in vitro*.

The following results were obtained:

(1) Ion concentractions in ethanol crude extracts (REAE) were: Ca^{++}: 7.4 mM; Cl^{-}: 38 mEq/l; K^{+}: 41 mEq/l; Na^{+}: 1 mEq/l; Osmolality: 388 mOs/kg; and pH: 3.4.

(2) The LD50 and 95% confidence limits of REAE to ICR (Swiss Hauschka) mice by intraperitoneal injection were 1.52 and 1.45-1.88 g/kg, REAE after n-hexane extraction; 1.65 and 1.45-1.88 g/kg, REAE after chloroform extraction: 1.87 and 1.67-2.09 g/kg, REAE after ethylacetate extraction: 2.20 and 1.63-2.97 g/kg, respectively.

(3) Intravenous injection of REAE (6×10^{-2}-5×10^{-1} g/kg) to anesthetized or conscious male rats (Sprague-Dawley) produced a dose-dependent hypotensive effect. Intraperitoneal injection of REAE induced escites and hypotension. However, the latter was less than that produced by intravenous injection.

(4) Arterial blood pressure, venous blood pressure, heart rate, respiration were decreased, and the amplitude of EKG (lead II) was increased after intravenous injection of REAE to anesthetized cats (Urethane, 1.0 g/kg, i.p.).

(5) In the isolated aortic strip preparations of rats the slope and maximal

* 91, Hsueh Shih Road, Taichung, Taiwan.

*1 Director, Institute of Chinese Pharmaceutical Sciences, China Medical College.
*2 Professor of Biochemistry, National Yang-Ming Medical College.
*3 Graduate Student.

effect of the norepinephrine dose-response curve were most prominently decreased by the presense of REAE after n-hexane or chloroform extraction, REAE after ethylacetate extraction, then REAE in sequence.

(6) In the rat isolated auricle preparations : (a) a dose-dependent positive inotropic effect was produced by REAE after chloroform extraction, REAE after n-hexane extraction, REAE, and REAE after ethylacetate extraction according to the severity in sequence. Which was abolished by phentolamine. (b) REAE produced a positive chronotropic effect at low concentraction and a negative chronotropic effect at higher concentractions. Phentolamine potentiated the negative chronotropic effect producted by REAE.

The results suggested that: (a) The hypotensive effect of REAE may be caused by a non-competitively interference of the adrenergic alpha receptor. (b) Toxic principle in REAE was more slouble in ethylacetate than in chloroform or n-hexane. (c) REAE also contains other active component, soluble in more nonpolor solvent system, which decreased the alpha adrenergic blockade.